

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11) Numéro de publication:

0 058 146  
A1

(12)

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 82870006.2

(51) Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 295/08  
A 61 K 31/495

(22) Date de dépôt: 05.02.82

(30) Priorité: 06.02.81 GB 8103768  
08.04.81 GB 8110990

(43) Date de publication de la demande:  
18.08.82 Bulletin 82/33

(84) Etats contractants désignés:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Demandeur: UCB, S.A.  
326, Avenue Louise  
B-1050 Bruxelles(BE)

(72) Inventeur: Baltes, Eugène  
2, Avenue des Chênes  
B-1640 Rhode-St.-Genese(BE)

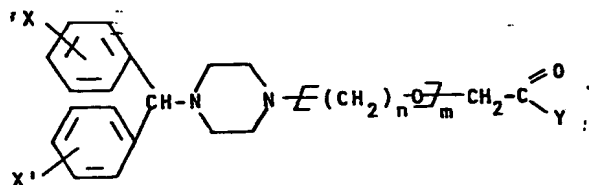
(72) Inventeur: de Lannoy, Jean  
47, Avenue Alexandre Bertrand  
B-1190 Bruxelles(BE)

(72) Inventeur: Rodriguez, Ludovic  
12, Clos Dandoy  
B-1180 Bruxelles(BE)

(74) Mandataire: Vanderborcht, Henri et al,  
UCB, S.A. Département D.T.B. 33, rue d'Anderlecht  
B-1620 Drogenbos(BE)

(54) Nouveaux acides 2-[4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]-acétiques et leurs amides, leurs procédés de préparation et compositions thérapeutiques.

(57) Ces composés répondent à la formule



dans laquelle Y = -OH ou -NH<sub>2</sub>; X et X' = hydrogène, halogène, alkoxy ou trifluorométhyle; m = 1 ou 2 et n = 1 ou 2.

Les amides d'acides 2-[4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]-acétiques sont préparés soit par réaction d'une 1-(diphénylméthyl)-pipérazine avec un oméga-halogénoacétamide, soit par réaction d'un sel de métal alcalin d'un oméga-[4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]-alcanol avec un 2-halogénoacétamide, soit encore par réaction de l'ammoniac avec un halogénure ou un ester d'alkyle d'un acide 2-[4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]-acétique, tandis que les acides 2-[4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]-acétiques sont préparés par hydrolyse de l'amide ou d'un ester d'alkyle inférieur correspondant.

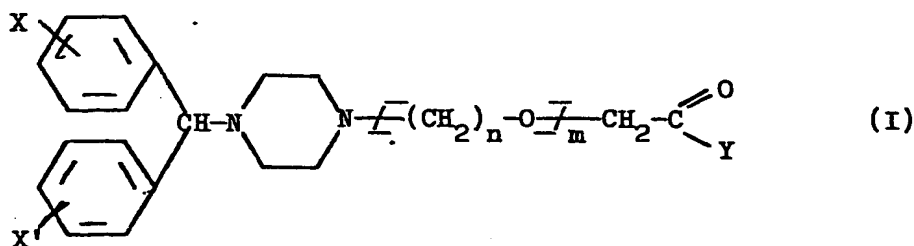
Ces composés possèdent notamment une activité antiallergique, spasmolytique et antihistaminique.

EP 0 058 146 A1

Nouveaux acides 2- $\overline{4}$ -(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -acétiques  
et leurs amides, leurs procédés de préparation et compositions  
thérapeutiques

La présente invention se rapporte à de nouveaux acides 2- $\overline{4}$ -  
 5 (diphénylméthyl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -acétiques, à leurs amides, à leurs  
 sels non toxiques pharmaceutiquement acceptables ainsi qu'à des  
 procédés pour les préparer. Elle concerne également les compositions  
 thérapeutiques renfermant lesdits composés.

Les nouveaux composés de la présente invention répondent à la  
 10 formule générale



dans laquelle

Y est un groupe -OH ou un groupe -NH<sub>2</sub>,

X et X', pris isolément, représentent un atome d'hydrogène, un atome  
 15 d'halogène, un radical alkoxy inférieur linéaire ou ramifié ou un  
 radical trifluorométhyle,

m est égal à 1 ou 2,

n est égal à 1 ou 2, de préférence 2,

ainsi que leurs sels non toxiques pharmaceutiquement acceptables.

20 Par l'expression "alkoxy inférieur" on entend des restes d'alcools  
 aliphatiques à chaîne droite ou ramifiée renfermant de 1 à 4 atomes de  
 carbone, tels que méthoxy, éthoxy, propoxy, etc. L'atome d'halogène est

de préférence un atome de chlore ou de fluor.

Dans le cadre de la présente invention, on entend par "sels non toxiques pharmaceutiquement acceptables" non seulement les sels d'addition des acides et des amides de formule I avec des acides pharmaceutiquement acceptables comme l'acide acétique, l'acide citrique, l'acide succinique, l'acide ascorbique, l'acide chlorhydrique, l'acide bromhydrique, l'acide sulfurique ou l'acide phosphorique, mais également les sels pharmaceutiquement acceptables des acides de formule I comme les sels de métaux (par exemple sodium ou potassium), les sels d'ammonium, les sels d'amines ou d'acides aminés.

Ces sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être préparés à partir des composés de formule I par des méthodes connues en soi.

Les composés préférés conformes à l'invention sont:

- l'acide 2-[2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétique et son dichlorhydrate,
- le sel de potassium de l'acide 2-[2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétique,
- l'acide 2-[2-[4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétique et son dichlorhydrate,
- l'acide 2-[2-[4-[(4-fluorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétique et son hydrate.

Les composés de formule I possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes; ils s'avèrent notamment utiles comme agents anti-allergiques, antihistaminiques, bronchodilatateurs et antispasmodiques.

En plus, ils se caractérisent par le fait que leurs effets secondaires de stimulation ou de dépression du système nerveux central, couramment observés avec les antihistaminiques usuels, sont minimes. En outre, ils présentent de l'intérêt en tant qu'anesthésiques et anti-inflammatoires et ils s'avèrent actifs dans l'insuffisance cérébrale ou cardiovasculaire.

Dans un article de H.B. WRIGHT et D.L. MARTIN (J.med.Chem.11,(1968), 390-391) on étudie l'activité du 2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]-acétamide (Formule I: Y=NH<sub>2</sub>; X=p-Cl; X'=H; m=0) comme agent hypocholestérolémiant, mais les résultats obtenus étaient peu encourageants.

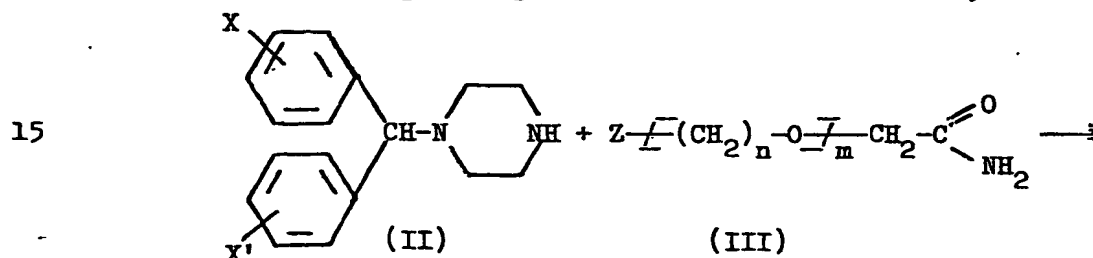
Par ailleurs, dans le brevet belge 763.609, on décrit le 2- $\overline{4}$ -(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl $\overline{1}$ -acétamide (Formule I: Y=NH<sub>2</sub>; X=X'=H; m=0) comme possédant une activité diurétique. Il décrit également des acétamides similaires, mais dont l'atome d'azote du groupe amide est substitué et qui possèdent diverses autres propriétés pharmacologiques.

Des essais pharmacologiques effectués par la demanderesse ont montré que l'activité antiallergique, antispasmodique et antihistaminique de ces acétamides, ainsi que celle des acides correspondants était peu intéressante. (Voir B. Pharmacologie).

#### 10 A. Procédés de préparation.

I. Les amides de formule I (Y = -NH<sub>2</sub>) peuvent être préparés par diverses méthodes, à savoir

I.1. en faisant réagir une 1-(diphénylméthyl)-pipérazine de formule II avec un oméga-halogénoacétamide de formule III, selon l'équation

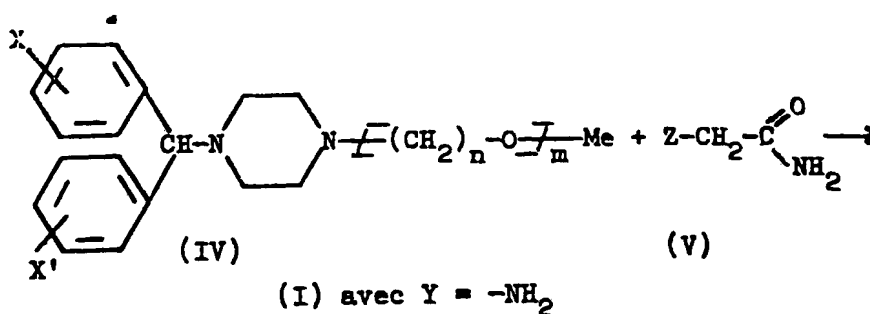


(I) avec Y = -NH<sub>2</sub>

dans lesquelles X, X', m et n ont la signification donnée plus haut et Z représente un atome d'halogène.

20 Cette réaction est généralement effectuée par chauffage, entre 80 et 150°C, pendant plusieurs heures, dans un solvant inerte choisi parmi des alcools aliphatiques, des cétones aliphatiques (p.ex. la méthyléthylcétone), des hydrocarbures aromatiques (p.ex. le toluène ou le xylène) et en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique tertiaire (p.ex. la triéthylamine) ou une base minérale (p.ex. le carbonate de sodium).

25 I.2. en faisant réagir un sel de métal alcalin d'un oméga- $\overline{4}$ -(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl $\overline{1}$ -alcanol de formule IV avec un 2-halogénoacétamide de formule V, selon l'équation



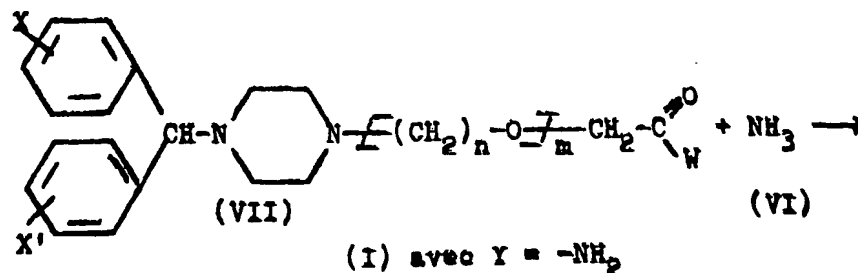
dans lesquelles X, X', m et n ont la signification donnée plus haut, Z représente un atome d'halogène et Me un métal alcalin.

La réaction entre le sel de métal alcalin de formule IV et l'acétamide halogéné de formule V est effectuée dans un solvant inerte (p.ex. le toluène, le xylène ou le diméthylformamide), à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Le sel de métal alcalin de formule IV utilisé dans cette réaction est préparé in situ en faisant réagir l'oméga-4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl-alcanol approprié avec un hydrure de métal alcalin, généralement l'hydrure de sodium, dans un solvant inerte tel que le toluène, le xylène ou le diméthylformamide.

Quant à la préparation des alcools de formule IV (Me = H), elle est décrite dans le brevet américain 2.899.436 au nom de la demanderesse.

I.3. en faisant réagir l'ammoniac avec un dérivé fonctionnel d'un acide 2-4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl-acétique, à savoir un halogénure ou un ester d'alkyle inférieur de formule VII, selon l'équation



dans lesquelles X, X', m et n ont la signification donnée plus haut et W représente un atome d'halogène ou un radical -OR' dans lequel R' représente un radical alkyle inférieur.

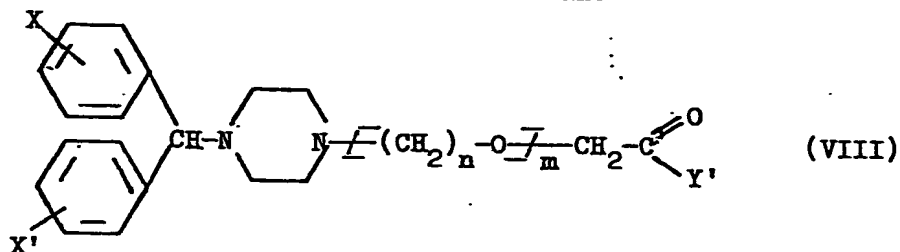
L'atome d'halogène peut par exemple être du chlore ou du brome et le radical alkyle un radical méthyle ou éthyle.

Dans le cas où W représente un atome d'halogène, on commence par préparer un acide de formule I (Y = OH) par la méthode II décrite ci-après et on le transforme en son halogénure correspondant, selon les méthodes classiques pour préparer ce genre de composé. Ensuite, on fait réagir l'halogénure d'acide obtenu avec l'ammoniac dans un solvant inerte.

Dans le cas où W représente un radical -OR', on commence par préparer un ester de formule VII par l'une des méthodes décrites ci-après.

Ensuite, on fait réagir cet ester avec l'ammoniac dans un solvant inerte, à une température comprise entre 0°C et la température ambiante. Cette réaction peut éventuellement être effectuée en présence d'un catalyseur tel que le méthylate de sodium.

II. Les acides de formule I dans laquelle Y = OH sont préparés par hydrolyse, en milieu basique, d'un dérivé fonctionnel d'un acide 2-[4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]-acétique, à savoir un amide ou un ester d'alkyle inférieur de formule



dans laquelle X, X', m et n ont la signification donnée plus haut et Y' représente un groupe -NH<sub>2</sub> ou un groupe -OR' dans lequel R' représente un radical alkyle inférieur (par exemple un radical méthyle ou éthyle).

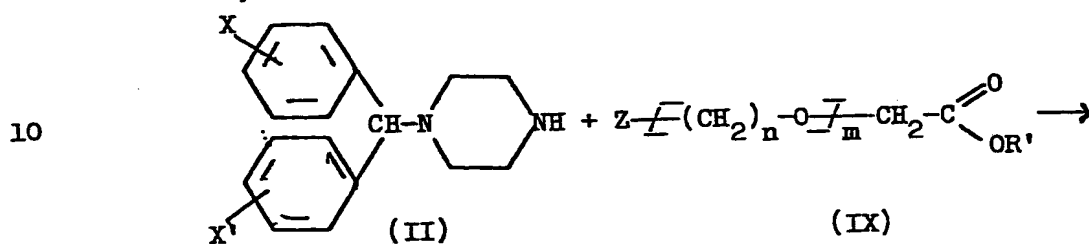
Cette hydrolyse est effectuée au moyen d'une base minérale telle que l'hydroxyde de sodium ou de potassium, en milieu aqueux ou hydro-alcoolique (méthanol, éthanol, etc.), à une température comprise

entre 20°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Les amides de formule VIII dans laquelle  $Y' = -NH_2$  peuvent être préparés par l'une des méthodes I.1 à I.3 décrites plus haut.

Quant aux esters de formule VII dans laquelle  $W = -OR'$  et les esters de formule VIII dans laquelle  $Y' = -OR'$ , ils peuvent être préparés par diverses méthodes, par exemple:

a) en faisant réagir une 1-(diphénylméthyl)-pipérazine de formule II avec un oméga-halogénoacétate d'alkyle inférieur de formule IX, selon l'équation



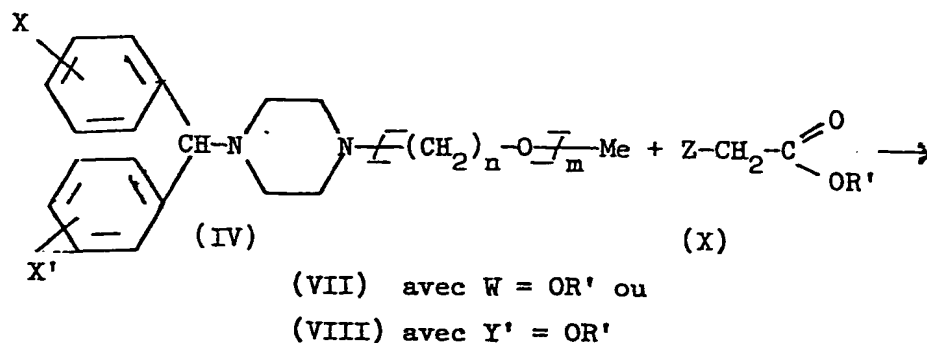
(VII) avec  $W = -OR'$  ou

(VIII) avec  $Y' = -OR'$

dans lesquelles X, X', m et n ont la signification donnée plus haut, R' représente un radical alkyle inférieur et Z un atome d'halogène. Ainsi, R' est par exemple un radical méthyle ou éthyle et Z un atome de chlore ou de brome.

Cette réaction est généralement effectuée par chauffage, entre 80 et 150°C, pendant plusieurs heures, dans un solvant inerte, tels que le benzène, le toluène ou le xylène et en présence d'un accepteur d'acide tel qu'une base organique tertiaire (par exemple la triéthylamine) ou une base minérale (par exemple le carbonate de sodium).

b) en faisant réagir un sel de métal alcalin d'un oméga- $\text{---}$ 4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl- $\text{---}$ alcanol de formule IV avec un ester d'alkyle inférieur d'un acide 2-halogénoacétique de formule X, selon l'équation



dans lesquelles R', X, X', m et n ont la signification donnée plus haut et Me représente un métal alcalin.

La réaction entre le sel de métal alcalin de formule IV et l'ester halogéné de formule X est effectuée dans un solvant inerte, à une température comprise entre 0°C et la température de reflux du mélange réactionnel.

Les exemples qui suivent illustrent l'invention sans la limiter.

Exemple 1. Préparation des amides de formule I (Y = -NH<sub>2</sub>).

1.1. Dichlorhydrate de 2-[2-4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]éthoxy-acétamide. (méthode I.1).

On chauffe pendant 4 heures, entre 90 et 120°C, un mélange de 37,8 g (0,15 mole) de 1-(diphénylméthyl)-pipérazine, de 27,5 g (0,2 mole) de 2-(2-chloréthoxy)-acétamide et de 26,5 g de carbonate de sodium anhydre dans 120 ml de xylène. On ajoute ensuite 120 ml de benzène, on filtre le précipité formé et on extrait la couche organique avec une solution diluée d'acide chlorhydrique (30 ml d'acide chlorhydrique concentré + 100 ml d'eau). Après l'addition de 40 ml d'une solution concentrée d'hydroxyde de sodium et extraction au benzène, on lave la solution benzénique à l'eau, on la sèche sur du carbonate de sodium anhydre et on évapore le benzène jusqu'à siccité. On triture le résidu d'évaporation avec de l'éther éthylique et on laisse cristalliser. On obtient le 2-[2-4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]éthoxy-acétamide avec un rendement de 73%.

P.F.: 119-120°C.

Le dichlorhydrate, préparé dans l'éthanol, fond à 230°C avec décomposition.

Analyse pour C<sub>21</sub>H<sub>27</sub>N<sub>3</sub>O<sub>2</sub>·2 HCl en %

calculé :	C 59,15	H 6,85	N 9,85	Cl <sup>-</sup> 16,63
trouvé :	58,99	6,80	9,79	16,46



Les produits suivants ont été préparés par la méthode décrite ci-dessus :

- 2-[2-[4-[4-chlorophényl]phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétamide.

5 Rendement: 47% P.F.: 111-112°C (éthanol)

Analyse pour  $C_{21}H_{26}ClN_3O_2$  en %

calculé : C 65,02 H 6,71 N 10,83 Cl 9,14

trouvé : 64,59 7,00 10,82 9,54

10 - 2-[2-[2-[4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]éthoxy]éthoxy]-acétamide.

Le produit, obtenu à l'état brut avec un rendement pratiquement quantitatif, a été utilisé tel quel, sans autre purification, pour préparer l'acide correspondant (exemple 2.2).

15 - 2-[2-[2-[4-[4-chlorophényl]phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]éthoxy]-acétamide.

Le produit, obtenu à l'état brut avec un rendement pratiquement quantitatif, a été utilisé tel quel, sans autre purification, pour préparer l'acide correspondant (exemple 2.2).

20 - 2-[2-[4-[4-fluorophényl]phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétamide.

Rendement: 54,7% P.F.: 105-107°C (acétonitrile)

Analyse pour  $C_{21}H_{26}FN_3O_2$  en %

calculé : C 67,90 H 7,09 N 11,31

trouvé : 68,3 7,40 11,21

25 - 2-[2-[4-[2-chlorophényl]phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétamide.

Rendement: 57% P.F.: 129-130°C (benzène)

Analyse pour  $C_{21}H_{26}ClN_3O_2$  en %

calculé : C 65,0 H 6,75 N 10,8 Cl 9,4

30 trouvé : 66,3 7,0 10,6 9,7

Le dichlorhydrate de cet amide a également été préparé; il s'avère qu'il contient du monochlorhydrate.

P.F.: 218-220°C (alcool isopropylique)

Analyse pour  $C_{21}H_{26}ClN_3O_2 \cdot 2HCl$  en %

35 calculé: C 54,72 H 6,12 N 9,11  $Cl^-$  15,38  $Cl^{tot.}$  23,08

trouvé : 55,69 6,52 9,20 11,86 20,27

- dichlorhydrate de 2-[2-[4-[4-méthoxyphényl]phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétamide.

Rendement: 20% P.F.: 175-176°C (acétonitrile)

Analyse pour  $C_{22}H_{29}N_3O_3 \cdot 2HCl$  en %

5      calculé :    C 57,8    H 6,8    N 9,2    Cl<sup>-</sup> 15,5  
          trouvé :    57,8    7,2    9,5    15,9

- 2-[2-[2-[4-(trifluorométhyl)phényl]phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-éthoxy]-acétamide.

10    - 2-[2-[2-[4-bis(4-fluorophényl)méthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-éthoxy]-acétamide.

1.2. Dichlorhydrate de 2-[2-[2-[4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]éthoxy]éthoxy]-acétamide. (méthode I.2)

On ajoute 24,2 g (0,53 mole) d'hydrure de sodium à une solution de 172,9 g (0,508 mole) de 2-[2-[4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]éthoxy]-éthanol dans 180 ml de diméthylformamide. Une fois l'addition terminée, on chauffe le mélange à 40°C pendant 30 minutes. Après refroidissement, on y ajoute en 10 minutes 60 g (0,624 mole) de 2-chloracétamide. La température du mélange réactionnel monte à 40°C et on maintient cette température encore pendant 30 minutes.

20    On refroidit, on ajoute 30 ml d'eau et on évapore à siccité. On met le résidu en suspension dans 1 litre d'eau et on extrait la suspension obtenue au benzène. La phase organique est séchée sur du carbonate de potassium, puis évaporée. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant: chloroforme-éthanol, 95 : 5). Le produit obtenu est dissout dans 45 ml d'éthanol auxquels on ajoute 24 ml d'une solution éthanolique d'acide chlorhydrique 5,1 N.

25    On obtient 19 g de dichlorhydrate de 2-[2-[2-[4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]éthoxy]éthoxy]-acétamide avec un rendement de 8%. P.F.: 196-197°C (acétonitrile).

Analyse pour  $C_{23}H_{31}N_3O_3 \cdot 2 HCl$  en %

30      calculé :    C 58,72    H 7,07    N 8,93    Cl<sup>-</sup> 15,07  
          trouvé :    58,29    6,83    8,44    15,01

Le produit suivant a été préparé par la méthode décrite ci-dessus:

- dichlorhydrate de 2-[2-[4-[4-chlorophényl]phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]éthoxy]-acétamide.

Le produit recristallise dans l'alcool isopropylique avec une molécule de solvant.

5 Rendement: 11% P.F.: 100-102°C.

Analyse pour  $C_{23}H_{30}ClN_3O_3 \cdot C_3H_7OH \cdot 2 HCl$  en %

calculé :	C 55,27	H 7,16	N 7,43	Cl <sup>-</sup> 12,55	Cl <sup>tot.</sup> 18,22
trouvé :	53,10	6,93	7,18	12,56	18,79

10 1.3. 2-[2-[4-[4-chlorophényl]phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétamide. (méthode I.3)

On dissout 2,3 g (0,0057 mole) de 2-[2-[4-[4-chlorophényl]phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétate de méthyle dans 100 ml de méthanol anhydre. On refroidit cette solution à une température de 5 à 10°C et on y fait barboter de l'ammoniac pendant 20 heures. On évapore le solvant sous vide, on triture le résidu dans de l'éther et on laisse cristalliser. On recueille 1,2 g de 2-[2-[4-[4-chlorophényl]phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétamide.

Rendement: 54% P.F.: 109-110°C.

Analyse pour  $C_{21}H_{26}ClN_3O_2$  en %

calculé :	C 65,02	H 6,71	N 10,83	Cl 9,54
trouvé :	65,13	6,59	10,95	9,14

Le 2-[2-[4-[4-chlorophényl]phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétate de méthyle utilisé comme produit de départ a été préparé comme suit:

25 On chauffe à reflux pendant 40 heures, sous bonne agitation, un mélange de 87 g (0,30 mole) de 1-[4-chlorophényl]phénylméthyl]-pipérazine, de 58 g (0,38 mole) de (2-chloroéthoxy)-acétate de méthyle et de 40,3 g (0,38 mole) de carbonate de sodium dans 500 ml de xylène anhydre.

30 On refroidit, on filtre et on lave le solide avec du benzène et on écarte le solide lavé. Le filtrat est évaporé à sec. On purifie le résidu par chromatographie sur colonne de silice (éluant: chloroforme-méthanol, 97 : 3). On obtient ainsi 34 g (rendement: 27,8%) de l'ester méthylique souhaité.

35 Analyse pour  $C_{22}H_{27}ClN_2O_3$  en %

calculé :	C 65,60	H 6,70	N 6,95
trouvé :	63,87	6,55	6,59

Deux sels d'addition de cet ester ont également été préparés:

- le dichlorhydrate: P.F.: 123-125°C

Analyse pour  $C_{22}H_{27}ClN_2O_3 \cdot 2 HCl$  en %

	calculé :	C 55,50	H 6,10	N 5,89	Cl <sup>-</sup> 14,92
5	trouvé :	55,20	6,23	5,65	13,2

- le dimaléate: P.F.: 128-130°C

Analyse pour  $C_{30}H_{35}ClN_2O_{11}$  en %

	calculé :	C 56,70	H 5,51	N 4,41
—	trouvé :	57,01	5,22	4,45

10 Exemple 2. Préparation des acides de formule I (Y = OH).

2.1. Acide 2- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{4}$ - $\sqrt{4}$ -chlorophényl)phénylméthyl-1-pipérazinyl-éthoxy/-acétique. (méthode II)

On dissout 16,8 g (0,0417 mole) de 2- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{4}$ - $\sqrt{4}$ -chlorophényl)-phénylméthyl-1-pipérazinyl-éthoxy/-acétate de méthyle (préparé  
15 comme décrit à l'exemple 1.3 ci-dessus) dans 65 ml d'éthanol absolu. On y ajoute 42 ml d'une solution éthanolique d'hydroxyde de potassium 1 N. On chauffe le mélange à reflux pendant 4 heures. On refroidit et on élimine le précipité par filtration, après lavage à l'éther éthylique. Le filtrat est évaporé à sec. On  
20 triture le résidu dans de l'éther éthylique et on laisse cristalliser. On obtient 10,5 g de 2- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{4}$ - $\sqrt{4}$ -chlorophényl)phénylméthyl-1-pipérazinyl-éthoxy/-acétate de potassium (hygroscopique).  
Rendement: 59% P.F.: 161-163°C.

Analyse pour  $C_{21}H_{24}ClN_2O_3K$  en %

25	calculé :	C 59,0	H 5,63	N 6,56
	trouvé :	57,97	5,77	6,48

On dissout le sel potassique dans 100 ml d'eau et on neutralise avec de l'acide chlorhydrique à 10% jusqu'à pH = 4. On extrait la solution au chloroforme et on sèche la phase organique sur du  
30 sulfate de magnésium. On évapore à sec. On triture le résidu dans de l'éther éthylique et on laisse cristalliser. On obtient 7,5 g de l'acide 2- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{4}$ - $\sqrt{4}$ -chlorophényl)phénylméthyl-1-pipérazinyl-éthoxy/-acétique.  
Rendement: 81% P.F.: 110-115°C.

Analyse pour  $C_{21}H_{25}ClN_2O_3$  en %

calculé : C 64,80 H 6,48 N 7,20

trouvé : 62,3 6,48 6,92

Le dichlorhydrate correspondant, préparé dans le toluène avec un rendement de 80%, fond à 225°C.

Analyse pour  $C_{21}H_{25}ClN_2O_3 \cdot 2 HCl$  en %

calculé : C 54,60 H 5,85 N 6,07  $Cl^-$  15,38  $Cl^{tot.}$  23,07

trouvé : 54,42 5,60 6,01 15,29 23,08

2.2. Acide 2- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{4}$ -(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl/éthoxy/-acétique.  
(méthode II)

On chauffe à reflux, pendant 3 heures, un mélange de 19 g (0,054 mole) de 2- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{4}$ -(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl/éthoxy/-acétamide (obtenu comme décrit à l'exemple 1.1) dans 200 ml d'éthanol et de 27 ml d'une solution éthanolique d'hydroxyde de sodium 4 N. On neutralise avec 29,7 ml d'acide chlorhydrique (3,61 N) jusqu'à pH 6,3. On évapore l'éthanol sous vide. On filtre le précipité. Après l'évaporation du solvant, on obtient 17,4 g d'acide 2- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{4}$ -(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl/éthoxy/-acétique brut.

Rendement: 91% P.F.: 100°C.

Analyse pour  $C_{21}H_{26}N_2O_3$  en %

calculé : C 71,1 H 7,39 N 7,90

trouvé : 69,1 7,07 7,12

Dichlorhydrate: P.F.: 217-218°C (alcool isopropylique)

Analyse pour  $C_{21}H_{26}N_2O_3 \cdot 2 HCl$  en %

calculé : C 59,02 H 6,60 N 6,55  $Cl^-$  16,59

trouvé : 58,83 6,94 6,33 15,90

Les produits suivants ont été préparés par la méthode décrite ci-dessus:

- dichlorhydrate de l'acide 2- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{2}$ - $\sqrt{4}$ -(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl/éthoxy/éthoxy/-acétique.

Rendement: 57% P.F.: 85°C (lyophilisé; décomposition)

Analyse pour  $C_{23}H_{30}N_2O_4 \cdot 2 HCl$  en %

calculé : C 58,60 H 6,84 N 5,94  $Cl^-$  15,04

trouvé : 56,82 7,82 6,02 16,76

- dichlorhydrate de l'acide 2-[2-[2-[4-(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]éthoxy]-acétique.

Rendement: 82% P.F.: 112°C (lyophilisé).

Analyse pour  $C_{23}H_{29}ClN_2O_4 \cdot 2 HCl$  en %

5      calculé :    C 54,6    H 5,78    N 5,54    Cl<sup>tot.</sup> 21,03  
          trouvé :    52,48    6,10    5,72    22,19

- hydrate de l'acide 2-[2-[4-(4-fluorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétique.

10      Rendement: 100% P.F.: peu net (le produit se ramollit progressivement à partir de 70°C)

Analyse pour  $C_{21}H_{25}FN_2O_3 \cdot 3/2 H_2O$  en %

         calculé :    C 63,1    H 7,0    N 7,0  
          trouvé :    63,7    7,6    6,9

15      - dichlorhydrate de l'acide 2-[2-[4-(4-méthoxyphényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétique.

Rendement: 35% P.F.: 214-217°C (acétonitrile; décomposition)

Analyse pour  $C_{22}H_{28}N_2O_4 \cdot 2 HCl$  en %

         calculé :    C 57,7    H 6,6    N 6,1    Cl<sup>-</sup> 15,5  
          trouvé :    53,2    6,5    6,0    17,5

20      - acide 2-[2-[4-(2-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétique.

Rendement: 50% P.F.: 96-100°C (lyophilisé)

Analyse pour  $C_{21}H_{25}ClN_2O_3$  en %

25      calculé :    C 64,8    H 6,5    N 7,2    Cl 9,1  
          trouvé :    62,3    6,9    6,9    10,2

- acide 2-[2-[2-[4-(trifluorométhyl)phényl]phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]éthoxy]-acétique.

- acide 2-[2-[2-[4-bis(4-fluorophényl)méthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]éthoxy]-acétique.

### 30      B. Pharmacologie.

Les produits suivants de la présente invention ont été soumis à des essais pharmacologiques dont les résultats sont reproduits ci-après:

- dichlorhydrate de 2-[2-[4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétamide (produit A, préparé à l'exemple 1.1);

- 2-[2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétamide  
(produit B, préparé aux exemples 1.1 et 1.3);
- 2-[2-[4-[(4-fluorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétamide  
(produit C, préparé à l'exemple 1.1);
- 5 - dichlorhydrate de 2-[2-[4-[(2-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétamide  
(produit D, préparé à l'exemple 1.1);
- dichlorhydrate de 2-[2-[4-[(4-méthoxyphényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétamide  
10 (produit E, préparé à l'exemple 1.1);
- dichlorhydrate de 2-[2-[2-[4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]éthoxy]éthoxy]-acétamide  
(produit F, préparé à l'exemple 1.2);
- dichlorhydrate de 2-[2-[2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]éthoxy]-acétamide  
15 (produit G, préparé à l'exemple 1.2);
- 2-[2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétate de potassium  
(produit H, préparé à l'exemple 2.1);
- 20 - acide 2-[2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétique  
(produit I, préparé à l'exemple 2.1);
- dichlorhydrate de l'acide 2-[2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétique  
25 (produit J, préparé à l'exemple 2.1);
- acide 2-[2-[4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]éthoxy]-acétique  
(produit K, préparé à l'exemple 2.2);
- dichlorhydrate de l'acide 2-[2-[2-[4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]éthoxy]éthoxy]-acétique  
30 (produit L, préparé à l'exemple 2.2);
- dichlorhydrate de l'acide 2-[2-[2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]éthoxy]-acétique  
(produit N, préparé à l'exemple 2.2);



- hydrate de l'acide 2- $\sqrt{2}$ - $\sqrt{4}$ - $\sqrt{4}$ -fluorophényl)phénylméthyl-1-pipérazinyl-éthoxy-acétique (produit N, préparé à l'exemple 2.2).

Les produits suivants qui ne font pas partie de l'invention  
5 (formule générale I dans laquelle  $m = 0$ ) ont été soumis aux mêmes essais pharmacologiques:

- 2- $\sqrt{4}$ -(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl-acétamide (produit 1).  
— Ce produit a été préparé selon la méthode décrite dans le brevet belge 763.609. P.F.: 204°C.
- 10 - 2- $\sqrt{4}$ -(4-chlorophényl)phénylméthyl-1-pipérazinyl-acétamide (produit 2: voir H.B. WRIGHT et D.L. MARTIN, loc.cit.)  
Ce produit a également été préparé par la méthode décrite dans le brevet belge 763.609. P.F.: 145°C.
- acide 2- $\sqrt{4}$ -(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl-acétique (produit 3).  
15 Cette substance a été préparée par la méthode II. (exemple 2.2) P.F.: 176°C.
- acide 2- $\sqrt{4}$ -(4-chlorophényl)phénylméthyl-1-pipérazinyl-acétique (produit 4).  
Cette substance a également été préparée par la méthode II (exemple  
20 2.2). P.F.: 106-108°C.

#### 1. Activité antiallergique.

Cette activité a été déterminée, chez le rat, au moyen du test  
"Passive Cutaneous Anaphylaxis (PCA)" (voir J. GOOSE et A.M.J.N. BLAIR, Immunology, 16, (1969), 749-60 et U. MARTIN et D. ROEMER, Arzneimittelforschung, 28, (1978)(5), 770-782).  
25

On utilise des rats femelles dont les flancs ont été partiellement rasés. Dans la zone ainsi rasée, on injecte par voie intradermique, pour sensibiliser passivement les animaux, 0,05 ml de sérum

"IGE antiovalbumine" à une dilution telle que, lors du test PCA,  
30 une tache nette d'une superficie d'environ 100 mm<sup>2</sup> apparaît à l'endroit de l'injection.

72 heures après l'injection, on administre, par voie intraveineuse, 0,25 ml d'une solution d'allergène renfermant un colorant (5 mg d'ovalbumine et 6 mg de Bleu Evans dans 0,25 ml d'une solution de



chlorure de sodium à 0,9%). A l'endroit de l'injection intradermique, on voit apparaître une tache bleue nette, dont on mesure la surface.

Pour tester l'activité des produits de l'invention, on opère de la même manière; toutefois

- 5 - le produit à tester est administré, per os, 72 heures après l'injection du sérum;
- 15 minutes après cette administration, on injecte, par voie intra-
- veineuse, 0,25 ml de la solution d'allergène;
- 30 minutes après l'administration de l'allergène, on mesure la
- 10 surface de la tache bleue.

Dans le tableau ci-dessous, on reproduit les doses immunologiques (DI 50 en  $\mu\text{mol/kg}$ ) qui provoquent, en moyenne sur l'ensemble des animaux soumis au test, une réduction de 50% de la superficie de la tache colorée.

- 15 De ce tableau, il ressort que, contrairement au cromoglycate de sodium, produit dont l'activité anti-asthmaticque par voie intra-veineuse est bien connue, les produits de l'invention sont actifs per os. Par contre, les produits 1, 2, 3 et 4 (non conformes à l'invention;  $m = 0$ ) s'avèrent peu intéressants.

20	Produits	DI 50 per os en $\mu\text{mol/kg}$
	Cromoglycate de sodium	inactif
	B	36,5
	C	18,9
	F	10,6
	N	10,2
25	1	> 320
	2	> 320
	3	> 320
	4	> 320

## 2. Activité spasmolytique et antihistaminique. . . . .

- 30 Ces activités ont été mesurées, chez le cobaye, par la méthode de H. KONZETT et R. ROESSLER (Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path. Pharmacol. 195, (1940), 71-74) et comparées à celle de la théophylline.

Le cobaye anesthésié et curarisé est ventilé artificiellement. La

pression endotrachéale est enregistrée. Des spasmes bronchiques répétés sont induits par des injections intraveineuses successives et progressives, respectivement de sérotonine et d'histamine.

Les substances à tester sont également administrées par voie intraveineuse.

Dans le tableau ci-dessous figurent les doses de produits (DI 50 en  $\mu\text{mol/kg}$ ) qui inhibent de 50%, en moyenne sur l'ensemble des animaux, les bronchospasmes induits:

	<u>Produits</u>	<u>Sérotonine</u>	<u>Histamine</u>
10	<u>Théophylline</u>	10	10
	A	0,78	0,23
	B	0,88	0,45
	C	0,94	0,71
	D	1,1	0,63
15	E	10,0	0,67
	F	0,32	0,25
	G	0,66	1,14
	H	7,0	0,23
	I	9,44	0,205
20	J	7,3	0,20
	K	9,5	0,093
	L	5,69	0,39
	M	10,0	0,79
	N	2,1	0,08
25	1	77	2,1
	2	11	3,1
	3	> 32	5
	4	> 32	7,8

Les produits de l'invention sont dépourvus d'activité cholinergique.

Il ressort de ce tableau que les produits de l'invention ont une activité remarquable à l'égard des bronchospasmes induits respectivement par la sérotonine et l'histamine, avec une sélectivité plus marquée envers cette dernière. Par contre, les produits 1, 2, 3 et 4 (non conformes à l'invention;  $m = 0$ ) s'avèrent beaucoup moins actifs.

Par ailleurs, ce test a mis en évidence que certains composés, administrés à une dose unique, possèdent une activité antihistaminique de longue durée. Ainsi, par exemple, le produit J, administré au cobaye à la dose de 1  $\mu$ mol/kg par voie intraveineuse conserve encore une activité égale à 100% après 5 heures.

### 3. Comportement général de la souris (Test d'Irwin).

Ce comportement a été étudié par le test d'IRWIN (S. IRWIN, "General philosophy and methodology of screening: a multidimensional approach", Gordon Research Conference on Medicinal Chemistry, Aug. 3-7 (1959) at Colby Junior College - New London).

Des doses progressives du produit soumis au test sont administrées, par voie intrapéritonéale, à des groupes de trois souris mâles (pesant de 18 à 22 g) et le comportement général des animaux est observé selon les critères classiques.

Comme substances de référence, on utilise les produits suivants:

- Hydroxyzine: 2-[2-[4-[(4-chlorophényl)phénylméthyl]-1-pipérazinyl]éthoxy]-éthanol;
- Oxazepam : 7-chloro-1,3-dihydro-3-hydroxy-5-phényl-2H-1,4-benzodiazépine-2-one.

Dans le tableau ci-dessous, on donne les doses (en mg/kg) qui induisent les premières manifestations de tranquillisation chez les animaux.

	<u>Produits</u>	<u>Dose tranquillisante en mg/kg</u>
	A	> 255
25	B	38,7
	C	115
	D	> 460
	E	136
	F	94
30	G	34
	H	46,2
	J	138
	K	106
	L	141
35	M	505

<u>Produits</u>	<u>Dose tranquillisante en mg/kg</u>
N	372
Hydroxyzine	27
Oxazepam	2,6

5 Il ressort de ce tableau que les produits de l'invention ont peu d'effet sédatif comparativement aux substances de référence.

Par ailleurs, dans ce test, la toxicité des produits de l'invention apparaît comme étant très faible.

10 Dans le tableau ci-dessous, on donne la dose mortelle (deux animaux sur trois) pour les produits de l'invention qui ont été administrés par voie intrapéritonéale chez la souris:

	<u>Produits</u>	<u>Dose mortelle (en mg/kg)</u>
	A	255
	B	232
15	C	386
	D	460
	E	456
	F	282
	G	339
20	H	277
	I	116
	J	138
	K	708
	L	942
25	M	505
	N	372

Lorsqu'on compare les deux tableaux (dose tranquillisante et dose mortelle), on constate que, pour certains produits l'effet sédatif n'apparaît qu'à des doses voisines de la dose mortelle.

#### 4. Dose létale (DL 50).

La faible toxicité des produits de l'invention a été confirmée par la mesure de la DL 50 per os.

5 Ainsi pour le produit J chez le rat Wistar, elle est de 703 mg/kg pour le rat mâle et de 865 mg/kg pour le rat femelle.

Chez la souris, pour le même produit, les DL 50 sont respectivement de 600 mg/kg (souris mâle) et de 752 mg/kg (souris femelle).

#### 5. Posologie et administration.

10 Les compositions pharmaceutiques contenant les composés de l'invention peuvent être administrées par voie orale, parentérale ou rectale. Elles peuvent aussi être utilisées par instillation nasale (aérosols) ou sous forme d'onguents ou de crèmes.

15 Les compositions pharmaceutiques utilisables pour l'administration orale peuvent être solides ou liquides, par exemple sous forme de comprimés (enrobés ou non), pilules, dragées, capsules en gélatine, solutions, sirops, etc. De même, les compositions utilisables pour l'administration par voie parentérale, sont les formes pharmaceutiquement connues pour ce genre d'administration, par exemple des solutions, suspensions ou émulsions aqueuses ou huileuses.

20 Pour l'administration par voie rectale, les compositions contenant les composés de l'invention se présentent généralement sous forme de suppositoires.

25 Les formes pharmaceutiques telles que solutions injectables, suspensions injectables, comprimés, gouttes, suppositoires, etc., sont préparées selon les méthodes couramment utilisées par les pharmaciens. On mélange les composés de l'invention avec un véhicule solide ou liquide, non toxique, pharmaceutiquement acceptable et éventuellement avec un agent dispersant, un agent désintégrant, un agent stabilisant, etc. On peut y ajouter, le cas échéant, des  
30 préservatifs, des agents édulcorants, des agents colorants, etc.

Le pourcentage de produit actif dans les compositions pharmaceutiques peut varier dans des limites très larges, selon le patient et le mode d'administration, en particulier selon la fréquence d'administration.

Quant à la posologie, elle peut varier dans une gamme étendue de doses unitaires, par exemple de 0,5 à 250 mg de produit actif.

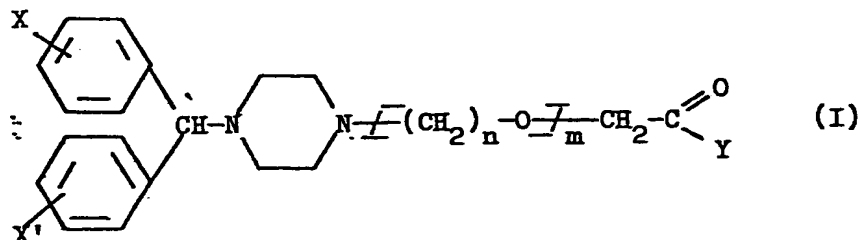
A titre d'exemple non limitatif d'une composition contenant les composés de l'invention, on donne ci-après un exemple de gélule utilisable per os:

5

Produit J	100 mg
lactose	67 mg
stéarate de magnésium	1 mg
dioxyde de silicium (aerosil)	2 mg

R e v e n d i c a t i o n s

1. Acides 2- $\overline{4}$ -(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl $\overline{1}$ -acétiques et leurs amides répondant à la formule générale



5 dans laquelle

Y est un groupe -OH ou un groupe -NH<sub>2</sub>,

X et X', pris isolément, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkoxy inférieur linéaire ou ramifié ou un radical trifluorométhyle,

10 m est égal à 1 ou 2,

n est égal à 1 ou 2,

ainsi que leurs sels non toxiques pharmaceutiquement acceptables.

2. Acide 2- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -( $\overline{4}$ -chlorophényl)phénylméthyl $\overline{1}$ -1-pipérazinyl $\overline{1}$ -éthoxy $\overline{1}$ -acétique et son dichlorhydrate.

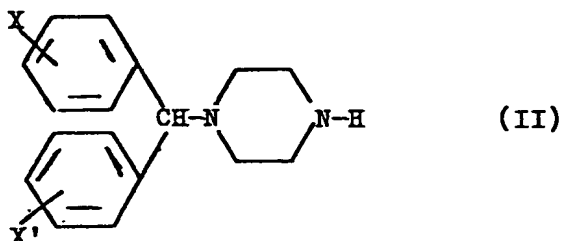
- 15 3. Sel de potassium de l'acide 2- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -( $\overline{4}$ -chlorophényl)phénylméthyl $\overline{1}$ -1-pipérazinyl $\overline{1}$ -éthoxy $\overline{1}$ -acétique.

4. Acide 2- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl $\overline{1}$ -éthoxy $\overline{1}$ -acétique et son dichlorhydrate.

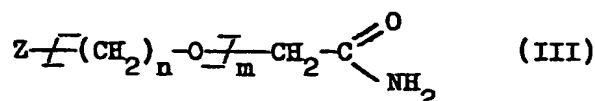
- 20 5. Acide 2- $\overline{2}$ - $\overline{4}$ -( $\overline{4}$ -fluorophényl)phénylméthyl $\overline{1}$ -1-pipérazinyl $\overline{1}$ -éthoxy $\overline{1}$ -acétique et son hydrate.

6. Procédé de préparation d'acides 2- $\overline{4}$ -(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl $\overline{1}$ -acétiques, de leurs amides et de leurs sels tels que définis dans la revendication 1, caractérisé en ce que:

- 25 a) pour préparer les amides d'acides 2- $\overline{4}$ -(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl $\overline{1}$ -acétiques répondant à la formule générale (I) donnée à la revendication 1 et dans laquelle Y = NH<sub>2</sub>, on fait réagir, dans un solvant inerte et en présence d'un accepteur d'acide, une 1-(diphénylméthyl)-pipérazine de formule

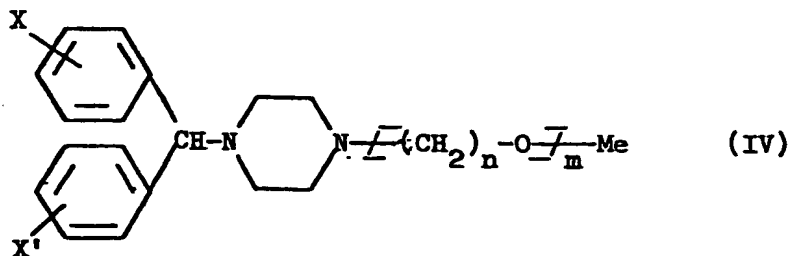


dans laquelle X et X' ont la signification donnée à la revendication 1, avec un oméga-halogénoacétamide de formule

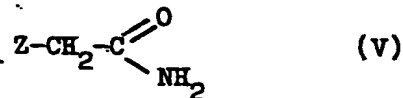


5 dans laquelle m et n ont la signification donnée à la revendication 1 et Z représente un atome d'halogène; ou

b) pour préparer les amides d'acides 2- $\sqrt[4]{4}$ -(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl $\sqrt[4]{7}$ -acétiques répondant à la formule générale (I) donnée à la revendication 1 et dans laquelle Y = -NH<sub>2</sub>, on fait réagir, dans  
10 un solvant inerte, un sel de métal alcalin d'un oméga- $\sqrt[4]{4}$ -(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl $\sqrt[4]{7}$ -alcanol de formule



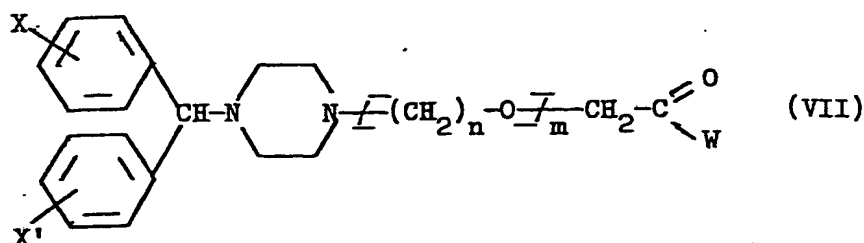
15 dans laquelle X, X', m et n ont la signification donnée à la revendication 1 et Me représente un métal alcalin, avec un 2-halogénoacétamide de formule



dans laquelle Z représente un atome d'halogène; ou

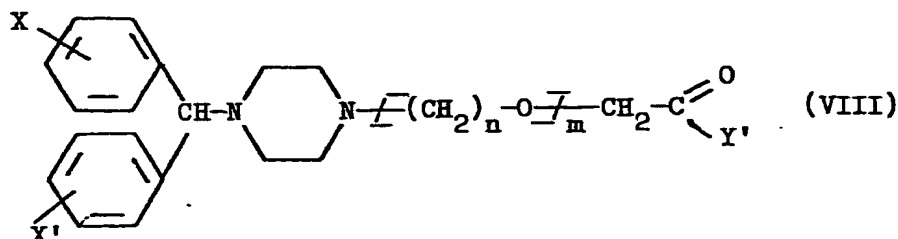
c) pour préparer les amides d'acides 2- $\sqrt[4]{4}$ -(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl $\sqrt[4]{7}$ -acétiques répondant à la formule générale (I) donnée  
20 à la revendication 1 et dans laquelle Y = -NH<sub>2</sub>, on fait réagir, dans un solvant inerte, l'ammoniac (VI) avec un dérivé fonctionnel d'un acide 2- $\sqrt[4]{4}$ -(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl $\sqrt[4]{7}$ -acétique de formule





dans laquelle X, X', m et n ont la signification donnée à la revendication 1 et W représente un atome d'halogène ou un groupe -OR' dans lequel R' représente un radical alkyle inférieur; ou

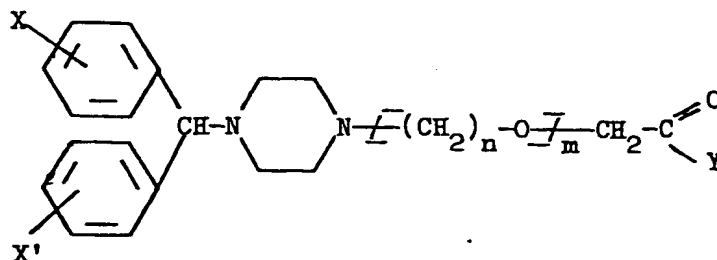
- 5 d) pour préparer les acides 2-[4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]-acétiques répondant à la formule générale (I) donnée à la revendication 1 et dans laquelle Y = OH, on hydrolyse, en milieu aqueux ou hydroalcoolique, et par une base minérale, un dérivé fonctionnel d'un acide 2-[4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]-acétique de formule
- 10



dans laquelle X, X', m et n ont la signification donnée à la revendication 1 et Y' représente un groupe -NH<sub>2</sub> ou un groupe -OR' dans lequel R' représente un radical alkyle inférieur; et

- 15 e) en ce que, éventuellement, on convertit les acides ou les amides d'acides 2-[4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]-acétiques ainsi obtenus en leurs sels non toxiques pharmaceutiquement acceptables.

7. Compositions thérapeutiques renfermant une quantité thérapeutiquement efficace d'un acide 2-[4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]-acétique ou de son amide, répondant à la formule générale
- 20



dans laquelle

Y est un groupe -OH ou un groupe -NH<sub>2</sub>,

X et X', pris isolément, représentent un atome d'hydrogène, un  
 5 atome d'halogène, un radical alkoxy inférieur linéaire ou  
 ramifié ou un radical trifluorométhyle,

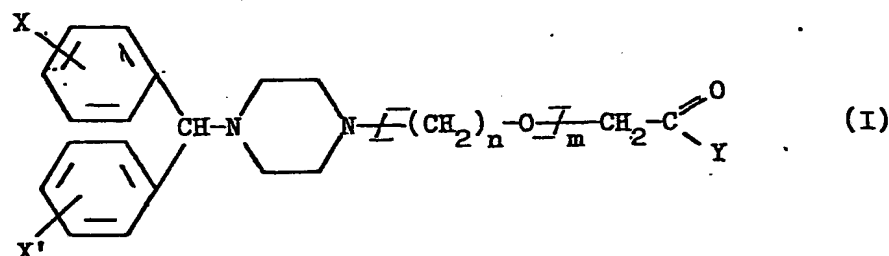
m est égal à 1 ou 2,

n est égal à 1 ou 2,

ou d'un sel non toxique pharmaceutiquement acceptable de ceux-ci,  
 10 en association avec des excipients pharmaceutiques solides ou  
 liquides.

R e v e n d i c a t i o n (spécifique à l'Autriche)

Procédé de préparation d'acides 2-[4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]-acétiques et de leurs amides répondant à la formule générale



5 dans laquelle

Y est un groupe -OH ou un groupe -NH<sub>2</sub>,

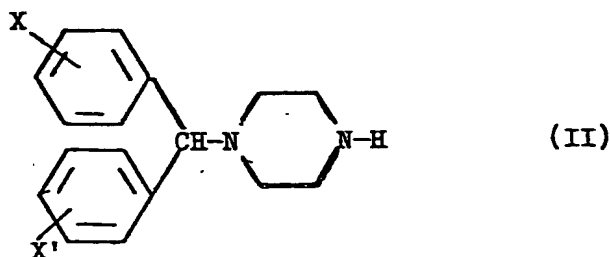
X et X', pris isolément, représentent un atome d'hydrogène, un atome d'halogène, un radical alkoxy inférieur linéaire ou ramifié ou un radical trifluorométhyle,

10 m est égal à 1 ou 2,

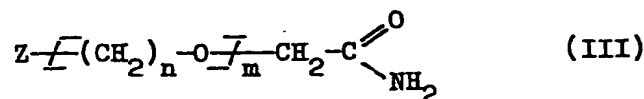
n est égal à 1 ou 2,

ainsi que de leurs sels non toxiques pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce que:

15 a) pour préparer les amides d'acides 2-[4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl]-acétiques répondant à la formule générale (I) donnée ci-dessus et dans laquelle Y = NH<sub>2</sub>, on fait réagir, dans un solvant inerte et en présence d'un accepteur d'acide, une 1-(diphénylméthyl)-pipérazine de formule

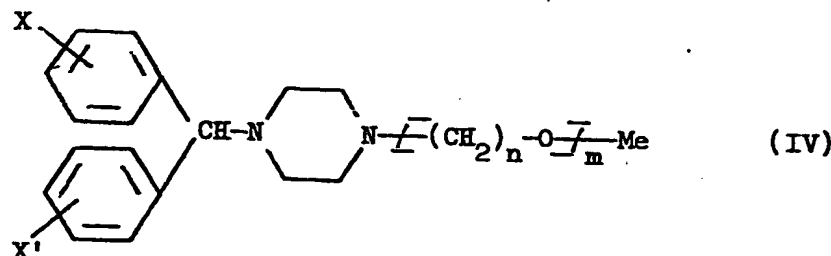


20 dans laquelle X et X' ont la signification donnée ci-dessus, avec un oméga-halogénoacétamide de formule



dans laquelle m et n ont la signification donnée ci-dessus et Z représente un atome d'halogène; ou

- b) pour préparer les amides d'acides 2- $\overline{4}$ -(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -acétiques répondant à la formule générale (I) donnée ci-dessus et dans laquelle Y = -NH<sub>2</sub>, on fait réagir, dans un solvant inerte, un sel de métal alcalin d'un oméga- $\overline{4}$ -(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -alcanol de formule

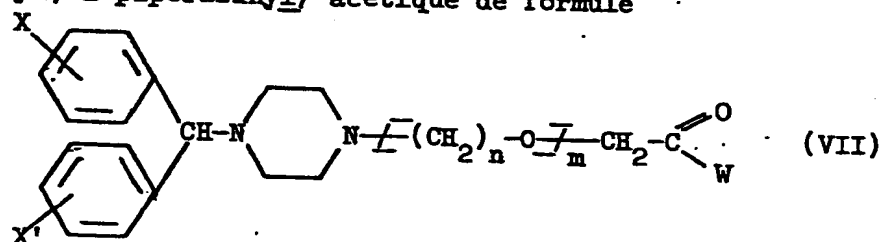


dans laquelle X, X', m et n ont la signification donnée ci-dessus et Me représente un métal alcalin, avec un 2-halogénoacétamide de formule



dans laquelle Z représente un atome d'halogène; ou

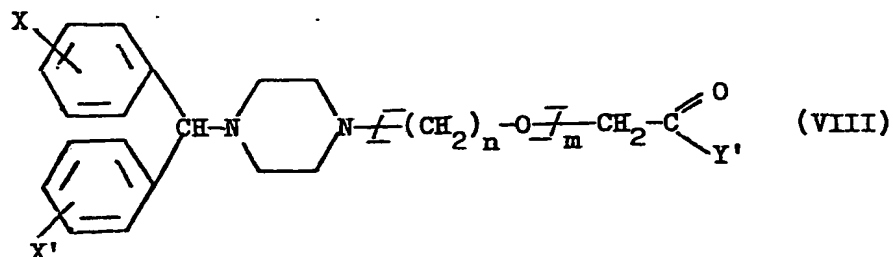
- c) pour préparer les amides d'acides 2- $\overline{4}$ -(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -acétiques répondant à la formule générale (I) donnée ci-dessus et dans laquelle Y = -NH<sub>2</sub>, on fait réagir, dans un solvant inerte, l'ammoniac (VI) avec un dérivé fonctionnel d'un acide 2- $\overline{4}$ -(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -acétique de formule



dans laquelle X, X', m et n ont la signification donnée ci-dessus et W représente un atome d'halogène ou un groupe -OR' dans lequel R' représente un radical alkyle inférieur; ou

- d) pour préparer les acides 2- $\overline{4}$ -(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl $\overline{7}$ -acétiques répondant à la formule générale (I) donnée ci-dessus et dans laquelle Y = OH, on hydrolyse, en milieu aqueux ou hydro-

alcoolique et par une base minérale, un dérivé fonctionnel d'un acide 2-4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl-7-acétique de formule



5 dans laquelle X, X', m et n ont la signification donnée ci-dessus et Y' représente un groupe  $\text{-NH}_2$  ou un radical  $\text{-OR'}$  dans lequel R' représente un radical alkyle inférieur; et

e) en ce que, éventuellement, on convertit les acides ou les amides d'acides 2-4-(diphénylméthyl)-1-pipérazinyl-7-acétiques ainsi obtenus en leurs sels non toxiques pharmaceutiquement acceptables.



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0058146

Numéro de la demande

EP 82 87 0006

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 3)
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendica- tion concernée	
A	<u>FR - A - 2 173 982</u> (C.R.C. COM- PAGNIA DI RICERCA CHIMICA) * Revendications *	1,7	C 07 D 295/08 A 61 K 31/495
A	<u>US - A - 3 244 718</u> (J.H. BIEL) * Revendications *	1,7	
A	<u>FR - A - 2 082 168</u> (ARIES) * Page 1 *	1,7	
DA	<u>BE - A - 763 609</u> (DELALANDE) ... * Revendications; pages 5-7 *	1,7	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl. 3)
			C 07 D 295/00 A 61 K 31/00
			CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES
			X: particulièrement pertinent à lui seul Y: particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A: arrière-plan technologique O: divulgation non-écrite P: document intercalaire T: théorie ou principe à la base de l'invention E: document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D: cité dans la demande L: cité pour d'autres raisons
X Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			&: membre de la même famille, document correspondant
Lieu de la recherche		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
La Haye		27-04-1982	MOREAU